

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
10 janvier 2018***Date d'examen par la Commission : 9 novembre 2017**L'avis adopté le 22 novembre 2017 a fait l'objet d'observations examinées par la Commission le 10 janvier 2018****cénégermine*****OXERVATE 20 µg/ml, collyre en solution****Boîte de 7 flacons multidoses (CIP : 34009 301 128 8 5)**

Laboratoire DOMPE FRANCE S.A.S.

Code ATC	Non attribué à ce jour
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Traitement de la kératite neurotrophique modérée (lésions épithéliales persistantes) ou sévère (ulcère cornéen) chez les adultes. »

SMR	Important
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité de la cénégermine par rapport au placebo (excipient lubrifiant) sur le pourcentage de patients ayant une cicatrisation complète après 4 ou 8 semaines - de la quantité d'effet modérée de la cénégermine en termes de morbidité par rapport au placebo, - de l'absence de donnée comparative après 8 semaines de traitement, - de l'absence d'efficacité en termes d'amélioration de l'acuité visuelle et de qualité de vie, - de l'absence d'alternatives thérapeutiques pour les stades 2 (lésions épithéliales persistantes) et 3 (ulcère cornéen) de la kératite neurotrophique, <p>OXERVATE 20 µg/ml, collyre en solution, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de la kératite neurotrophique.</p>
ISP	OXERVATE n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	OXERVATE est un traitement de première intention chez les patients adultes atteints de kératite neurotrophique modérée (lésions épithéliales persistantes) ou sévère (ulcère cornéen) chez lesquels les mesures initiales conventionnelles (notamment éviction des produits toxiques et lubrification) ont été insuffisantes.
Recommandations	La Commission recommande que la prescription d'OXERVATE soit réservée aux ophtalmologistes hospitaliers.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	06/07/2017 (procédure centralisée) Plan de gestion des risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie.
Classification ATC	Code ATC non attribué à ce jour

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande l'inscription d'OXERVATE 20 µg/ml sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités dans le traitement de la kératite neurotrophique modérée (lésions épithéliales persistantes) ou sévère (ulcère cornéen) chez les adultes.

La substance active d'OXERVATE est la cénégermine, forme recombinante du facteur de croissance des cellules nerveuses humain produit par *Escherichia coli*. Le facteur de croissance des cellules nerveuses (NGF) est une protéine endogène qui joue un rôle dans la différenciation et le maintien des cellules nerveuses et qui agit par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques de forte affinité (tel que TrkA) et de faible affinité (tel que p75NTR). Les récepteurs du facteur de croissance des cellules nerveuses sont exprimés au niveau du segment antérieur de l'œil (cornée, conjonctive, iris, corps ciliaire et cristallin), de la glande lacrymale et des tissus intraoculaires du segment postérieur.

Le traitement par la cénégermine, administrée sous forme de collyre, vise à permettre la restauration de l'intégrité de la cornée.

La cénégermine a obtenu le statut de médicament orphelin par l'EMA¹ en 2015 et le principe de la soumission d'une demande d'AMM sur la base de deux études de phase II a été accepté par l'EMA.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Traitement de la kératite neurotrophique modérée (lésions épithéliales persistantes) ou sévère (ulcère cornéen) chez les adultes. »

04 POSOLOGIE

« Adultes :

La dose recommandée est d'une goutte d'OXERVATE dans le cul-de-sac conjonctival de l'œil atteint 6 fois par jour, à 2 heures d'intervalle, en commençant le matin et pendant une période de 12 heures. Le traitement doit être poursuivi pendant huit semaines.

¹ European Medicine Agency

Les patients présentant une infection oculaire doivent préalablement être traités avant le début du traitement par OXERVATE (voir rubrique 4.4 du RCP).

En cas d'oubli d'une dose, le traitement doit être poursuivi normalement avec l'administration suivante, telle que programmée. La dose oubliée peut être administrée, dans un délai de 12 heures correspondant à la durée de conservation du flacon quotidien. Il doit être indiqué aux patients de ne pas instiller plus d'une goutte dans chaque œil atteint lors d'une même administration.

Populations particulières

Personnes âgées :

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients de 65 ans et plus.

Insuffisance hépatique et rénale :

Le médicament n'a pas été étudié chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale. Cependant, aucun ajustement de la posologie n'est considéré comme nécessaire chez ces patients.

Population pédiatrique :

La sécurité d'emploi et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans. Aucune donnée n'est disponible. »

05 BESOIN MEDICAL

05.1 La maladie

La kératite neurotrophique est une maladie dégénérative de la cornée causée par l'altération totale ou partielle de l'innervation trigémînée et responsable d'un retard de cicatrisation de l'épithélium cornéen. Il s'agit d'une maladie rare dont l'incidence peut être estimée à moins de 1,6 cas/10 000 individus².

L'altération totale ou partielle de l'innervation trigémînée, se traduisant par une diminution voire une disparition de la sensibilité cornéenne, induit une modification de la morphologie épithéliale, une raréfaction du film lacrymal et des retards de cicatrisation^{1,3,4}.

La cicatrisation cornéenne met en jeu de multiples acteurs cellulaires et moléculaires. L'équilibre est régi par un ensemble d'interactions et de mécanismes de régulation. En cas d'atteinte épithéliale grave ou multiple, ces mécanismes peuvent être dépassés, la cicatrisation normale ne peut se faire, ce qui engendre parfois des lésions cornéennes chroniques. Ce retard de cicatrisation épithéliale laisse le stroma cornéen exposé à l'environnement extérieur, ce qui participe à son processus de dégradation, et à terme, conduit vers un amincissement du stroma jusqu'à une possible perforation^{5,6}.

Les signes fonctionnels de la kératite neurotrophique associent une baisse de l'acuité visuelle, une hyperhémie conjonctivale modérée, un larmoiement et une douleur absente ou modérée⁷.

On distingue **trois stades cliniques de gravité croissante** décrits par Mackie *et al.*⁴ :

² Sacchetti M, Lambiase A. Diagnosis and management of neurotrophic keratitis. *Clinical Ophthalmology*. 2014;8:571-9

³ Katzman LR; Jeng,BH. Management strategies for persistent epithelial defects of the cornea. *Saudi Journal of Ophthalmology* 2014;28:168-172

⁴ Bonini S, Rama P, Olzi D, Lambiase A. Neurotrophic keratitis. *Eye* 2003;17(8):989-95.

⁵ Gabison E., Huet E, Baudouin C, Menashi S. Direct epithelial–stromal interaction in corneal wound healing: Role of EMMPRIN/CD147 in MMPs induction and beyond. *Progress in Retinal and Eye Research* 28 (2009) 19–33.

⁶ Rapport de la Société française d'ophtalmologie - Surface oculaire – Chapitre 8 Ulcères et ulcérations cornéennes. Consulté le 16/02/2017 - http://www.em-consulte.com/em/SFO/2015/html/file_100020.html

⁷ Mantelli F, Nardella C, Tiberi E, Sacchetti M, Bruscolini A, Lambiase A. Congenital Corneal Anesthesia and Neurotrophic Keratitis: Diagnosis and Management. *Biomed Res Int.*(2015) 2015:805876

- **Stade 1 : caractérisé par une instabilité du film lacrymal et une irrégularité de la surface épithéliale**, puis s'installe une kératite ponctuée (microlésions ponctuées et disséminées de l'épithélium cornéen superficielles).
- **Stade 2 (modéré)** : la lésion épithéliale est classiquement caractérisée par sa forme ovalaire, au niveau de la moitié inférieure de la cornée avec des bords qui s'enroulent avec le temps. Elle est parfois compliquée d'un œdème stromal et d'un effet Tyndall (manifestation anormale de réflexion de la lumière liée à la présence de protéines et de cellules inflammatoires circulant dans l'humeur aqueuse) en chambre antérieure. Le diagnostic de kératite neurotrophique peut être posé d'emblée au stade 2.
- **Stade 3 (sévère)** : l'ulcère stromal survient. A ce stade, une fonte stromale voire une perforation cornéenne sont possibles avec un risque de perte de l'œil. En outre, la cicatrisation sera toujours associée à des séquelles cornéennes (irrégularités, fibrose) d'autant plus importantes que les lésions auront été prolongées, inflammées et/ou surinfectées.

La cornée est densément innervée par des fibres de la branche ophtalmique du nerf trijumeau et les fibres nerveuses sympathiques du ganglion cervical supérieur. La cornée est avasculaire ce qui permet sa transparence et les nerfs cornéens servent non seulement de bornes sensorielles pour les stimuli nocifs, mais aussi de moyen de fournir des facteurs trophiques pour maintenir l'homéostasie cornéenne. Les nerfs cornéens jouent également un rôle majeur de protection. L'altération totale ou partielle de l'innervation trigémينية, se traduisant par une diminution voire une disparition de la sensibilité cornéenne, induit donc une modification de la morphologie épithéliale, une raréfaction du film lacrymal et des retards de cicatrisation.

La kératite neurotrophique est une maladie rare dont les causes sont multiples compte tenu de sa physiopathologie, centrée sur une atteinte de l'innervation cornéenne : les pathologies oculaires et systémiques associées à une lésion du 5^{ème} nerf crânien, à quelque niveau que ce soit, du noyau trigémينية jusqu'aux terminaisons au niveau de la cornée, peuvent être à l'origine du développement d'une kératite neurotrophique^{1,5}.

Parmi les causes les plus fréquentes, la kératite neurotrophique est une complication potentielle des infections herpétiques (herpes simplex et herpes zoster), des lésions intracrâniennes entraînant une compression et/ou des interventions chirurgicales qui lèsent la branche ophtalmique du nerf trijumeau¹. La kératite neurotrophique peut également faire suite à des traumatismes oculaires tels que : les brûlures chimiques, les traumatismes physiques, les abus médicamenteux (anesthésiques locaux, collyres anti-inflammatoires non stéroïdiens) et certaines interventions chirurgicales.

Plusieurs maladies systémiques sont aussi associées au développement d'une diminution de la sensibilité cornéenne dont le diabète, la sclérose en plaques, des syndromes congénitaux ou héréditaires et la lèpre.

05.2 La prise en charge de la maladie et le besoin médical

L'objectif de la prise en charge de la kératite neurotrophique est d'obtenir la cicatrisation épithéliale complète, le plus rapidement possible prévenant ainsi la progression d'une lésion épithéliale (stade 2 modéré) vers un ulcère cornéen (stade 3 sévère) ou vers une fonte stromale pouvant conduire à la perforation du globe oculaire. A un stade avancé de la maladie (stade 3), la préservation du globe oculaire prévaut sur la réhabilitation de la fonction visuelle¹.

Il n'existe pas de traitement spécifique de la kératite neurotrophique, ni de traitement à visée curative de la maladie.

Quel que le soit le stade auquel le diagnostic est réalisé, on commencera par l'éviction de tout collyre considéré comme toxique pour la surface oculaire et par l'administration d'agents lubrifiants sans conservateurs.

Le traitement non médical des kératites neurotrophiques de stade 2 ou 3 s'appuie sur différentes stratégies non standardisées : membranes amniotiques, recouvrement conjonctival, tarsorrhaphie,

verres scléraux. Aucune de ces techniques ne cible l'origine de la maladie. Elles sont à utiliser en dernier recours car elles sont invasives, provoquent des baisses d'acuité visuelle, de l'opacification, des cicatrices et ont des risques de complications infectieuses ou sont très inesthétiques.

En pratique, il est fait recours aussi aux sérums autologues, riches en facteurs de croissance, toutefois, les données cliniques sont insuffisantes pour valider leur utilisation et posent des problèmes d'approvisionnement et de production en fonction des pays.

Un dispositif médical à base de polycarboxyméthylglucose sulfate, CACICOL, qui est recommandé par le laboratoire Théa dans le traitement des défauts épithéliaux persistants et des ulcères neurotrophiques est disponible sur le marché en non remboursable. Toutefois, aucune donnée clinique ne permet de valider son utilisation dans les kératites neurotrophiques modérées à sévères.

Par conséquent, le besoin médical chez les patients adultes atteints de kératite neurotrophique de stade 2 et 3 est mal couvert.

06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Il n'existe pas d'autre médicament ayant une AMM dans le traitement de la kératite neurotrophique sévère.

06.2 Compareteurs non médicamenteux

Les verres scléraux et des techniques chirurgicales (membranes amniotiques, recouvrement conjonctival, tarsorrhaphie) sont utilisés dans le traitement de la kératite neurotrophique sévère.

Elles sont à utiliser en dernier recours car elles sont invasives, provoquent des baisses d'acuité visuelle, de l'opacification, des cicatrices et ont des risques de complications infectieuses ou sont très inesthétiques. La cénégérmine en agissant sur la reconstruction de la cornée permettrait d'éviter le recours à ces techniques, par conséquent, elles ne peuvent être considérées comme des comparateurs cliniquement pertinents.

En pratique, il est fait recours aussi aux sérums autologues qui pourraient avoir un effet sur la cause de la maladie de façon similaire à la cénégérmine, toutefois, les données cliniques sont insuffisantes pour valider leur utilisation. Par ailleurs, les sérums autologues posent de problèmes d'approvisionnement dans certains pays, ce qui limite leur utilisation dans un essai international.

Il existe un dispositif médical à base de polycarboxyméthylglucose sulfate, CACICOL du Laboratoire Théa, qui est recommandé par le laboratoire dans le traitement des défauts épithéliaux persistants et des ulcères neurotrophiques. Il s'agit d'un traitement de thérapie matricielle non remboursable pour lequel aucune étude clinique n'a permis de démontrer son efficacité dans cette indication. Par conséquent, il ne peut être considéré comme un traitement de référence.

► Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent validé.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

La prise en charge est en cours d'évaluation en Italie.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de la cénégérmine repose sur 2 études randomisées versus le véhicule chez des patients adultes atteints d'une kératite neurotrophique de grade 2 ou 3 après mise en œuvre des mesures initiales conventionnelles (ex : éviction des produits toxiques, lubrification,...) :

- Etude de phase I/II (NGF 0212 ; REPARO) dont l'objectif était d'étudier la relation effet-dose avec deux doses de cénégérmine 10 et 20 µg/ml (dose de l'AMM) et d'évaluer sa tolérance chez 156 patients. Dans cette étude, la formulation utilisée ne comportait pas de méthionine (antioxydant) contrairement à la formulation pour laquelle l'AMM a été octroyée.
- Etude de phase II (NGF 0214) ayant comparé la cénégérmine à la dose de 20 µg/ml au véhicule chez 48 patients. La formulation de la cénégérmine utilisée dans cette étude comporte de la méthionine.

08.1 Efficacité

8.1.1 Choix du critère de jugement principal

Le critère principal de jugement dans les deux études était le **pourcentage de patients ayant une cicatrisation complète de la lésion épithéliale persistante ou de l'ulcère cornéen** évaluée par un examen à la lampe à fente avec coloration à la fluorescéine donnant lieu à une photographie qui a permis une évaluation centralisée.

Il a été montré que, même chez des individus sains, il peut exister une faible coloration par la fluorescéine. La définition précise des conditions d'évaluation de ce critère a fait l'objet de discussions préalables avec les autorités de Santé visant à identifier tous les patients ayant obtenu une cicatrisation complète. Ces discussions ont abouti à des critères d'évaluation similaires (la cicatrisation complète) mais selon une définition différente entre les instances d'évaluation européenne et américaine :

- EMA : la cicatrisation était définie comme complète lorsque le plus grand diamètre de la coloration cornéenne par la fluorescéine, dans la zone de la LEP ou de l'ulcère cornéen, **était inférieur à 0,5 mm** ;
- FDA⁸ : la cicatrisation était définie comme complète lorsqu'il n'y avait aucune coloration par la fluorescéine dans la zone de la LEP ou de l'ulcère cornéen et pas de coloration persistante dans les zones environnantes.

En pratique, la mesure du critère principal a été effectuée selon les deux définitions. Les discussions avec la FDA ayant eu lieu après le début de l'étude NGF 0212, la mesure selon le critère FDA a fait l'objet d'une analyse *post hoc*. Celle-ci a été réalisée dans les mêmes conditions, relecture centrale par des opérateurs en insu (ne sachant ni pour quel patient ni à quelle visite la photo évaluée avait été prise) que l'analyse initiale.

⁸ Food and Drug Administration

8.1.3 Etude NGF 0212 (REPARO)

NGF 0212 (REPARO)	
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité de 2 doses (10 µg/ml et 20 µg/ml) de collyre de cénégérmine par rapport au placebo (étude de supériorité) sur l'induction d'une cicatrisation complète de la kératite neurotrophique de grade 2 (lésion épithéliale persistante) ou de grade 3 (ulcère cornéen) après 4 semaines de traitement.
Méthode	Etude de supériorité comparative versus placebo, randomisée en double aveugle, réalisée en Europe.
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">• âge ≥ 18 ans,• diagnostic de <u>kératite neurotrophique (KN) de stade 2</u> (lésion épithéliale persistante : LEP) ou de <u>stade 3</u> (ulcère cornéen) <u>touchant seulement un œil</u> ; les patients dont l'œil controlatéral était affecté par une kératite neurotrophique de stade 1 pouvaient aussi être inclus,• LEP ou ulcération cornéenne d'une durée <u>d'au moins 2 semaines réfractaire</u> à une ou plusieurs thérapies conventionnelles non chirurgicales de la KN (larmes artificielles sans conservateurs ; gels ou « pommades » ; arrêt des collyres contenant des conservateurs et de tout médicament susceptible de diminuer la sensibilité cornéenne ; lentilles de contact thérapeutique),• preuve d'une <u>diminution de la sensibilité cornéenne</u> (≤ 4 cm avec l'esthésiomètre de Cochet-Bonnet⁹) dans la zone de la lésion épithéliale ou de l'ulcère cornéen et dans au moins un quadrant à l'extérieur de cette zone,• score MAVC (<i>meilleure acuité visuelle corrigée</i>) ≤ 75 lettres <i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i> (ETDRS), (≥ + 0,2 LogMAR, ≤ 20/3 Snellen ou ≤ 0,625 dixièmes) pour l'œil touché,• absence de preuve objective d'amélioration de l'ulcération épithéliale ou de l'ulcère cornéen dans les 2 semaines précédant l'inclusion dans l'étude.

⁹ L'esthésiomètre de Cochet-Bonnet permet une mesure quantitative de la sensibilité cornéenne grâce à l'application d'un fil de nylon de 0 à 6 cm de long, sur la surface cornéenne. Plus cette application est ressentie avec un fil de nylon long, meilleure est la sensibilité, car la force appliquée est alors plus faible. A l'inverse, plus le fil de nylon est raccourci, plus la force appliquée sur la surface cornéenne est importante et donc plus le niveau de sensibilité requis pour pouvoir la distinguer est faible.

<p>Principaux critères de non inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> • avoir une kératite neurotrophique (KN) de stade 2 (LEP) ou de stade 3 (ulcère cornéen) touchant les deux yeux, • toute infection oculaire active (bactérienne, virale, fongique ou protozoaire) ou une inflammation oculaire active sans rapport avec la KN, • toute autre maladie oculaire requérant un traitement oculaire topique dans l'œil affecté pendant la période de traitement de l'étude. Aucun traitement local, en dehors des traitements de l'étude fournis par le sponsor ou autorisés par le protocole de l'étude, ne pouvait être administré dans l'œil affecté pendant la période de traitement de l'étude, • perte de vision importante dans l'œil affecté sans possibilité d'amélioration visuelle avec le traitement de l'étude selon le jugement de l'investigateur, • test de Schirmer sans anesthésie ≤ 3 mm/5 minutes dans l'œil affecté¹⁰, • blépharite sévère et/ou maladie sévère de la glande de Meibomius dans l'œil affecté, • antécédents de toute chirurgie oculaire (y compris les chirurgies au laser ou réfractives) dans les 3 mois avant l'inclusion pour l'œil affecté (A l'exception des cas où la chirurgie oculaire était considérée comme responsable de la KN de grade 2 ou 3). Une chirurgie oculaire de l'œil affecté n'était pas autorisée pendant la période de traitement de l'étude et des chirurgies oculaires planifiées ne devaient pas être réalisées pendant la période de suivi, • antécédents de traitement de la KN (par exemple : tarsorrhaphie, recouvrement conjonctival etc.) de l'œil affecté à l'exception d'une greffe de membrane amniotique. Les patients traités par une greffe de membrane amniotique ne pouvaient être inclus que 2 semaines après la disparition de la membrane de la zone de lésion épithéliale ou de l'ulcère cornéen. Les patients traités précédemment par des injections de Botox (toxine botulinique) pour induire une blépharoptose étaient éligibles si la dernière injection datait de plus de 90 jours avant l'inclusion dans l'étude, • preuve d'un ulcère cornéen incluant le tiers postérieur du stroma cornéen d'une lyse cornéenne ou d'une perforation de l'œil atteint.
<p>Groupes de traitement</p>	<p>Randomisation dans l'un des 3 groupes suivants (1 :1 :1) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cénégermine collyre 10 µg/ml 6 fois/jour (dose non validée par l'AMM) ▪ Cénégermine collyre 20 µg/ml 6 fois/jour ▪ Placebo* 6 fois/jour <p>* Le placebo a la composition d'un agent lubrifiant en collyre sans conservateur</p> <p>Une randomisation secondaire a été faite pour les patients du groupe placebo pour leur attribuer un traitement par cénégermine 10 µg/ml ou 20 µg/ml pendant la 2^{ème} période de l'étude (voir ci-dessous).</p>
<p>Déroulement de l'étude</p>	<p>L'étude comportait 2 périodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Période 1 de 8 semaines de traitement randomisée, comparative, en double aveugle ▪ Période 2 de suivi de 48 ou de 56 semaines, non comparative ouverte. <p>Dans les groupes de patients traités par cénégermine :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>en cas de cicatrisation complète à 8 semaines</u>, les patients étaient suivis pendant 48 semaines (en ouvert). Ils pouvaient recevoir des larmes artificielles en cas de besoin. Ils pouvaient également recevoir une cure supplémentaire de 8 semaines de traitement par cénégermine à la dose reçue initialement si une récurrence survenait pendant la période de suivi, - <u>en l'absence de cicatrisation</u>, les patients recevaient un traitement au choix de l'investigateur (en ouvert). <p>Dans le groupe placebo :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>en cas de cicatrisation complète à 8 semaines</u>, les patients étaient suivis pendant 48 semaines. Ils pouvaient recevoir des larmes artificielles en cas de besoin. Ils pouvaient également recevoir une cure supplémentaire de 8 semaines de traitement par cénégermine à la dose définie par l'allocation secondaire de la randomisation initiale si une récurrence survenait pendant la période de suivi,

¹⁰ Le test de Schirmer sans anesthésie permettait de mesurer la sécrétion de larmes.

	<ul style="list-style-type: none"> - <u>en l'absence de cicatrisation</u>, les patients étaient traités par cénégermine à 10 µg/ml ou à 20 µg/ml pendant 8 semaines en fonction de l'allocation secondaire qui leur avait été attribuée lors de la randomisation initiale. <p>Lorsqu'une détérioration (augmentation de la lésion ≥ 1 mm, diminution du score MAVC (meilleure acuité visuelle corrigée) > 5 lettres ETDRS (« Early Treatment Diabetic Retinopathy Study »), progression de la lésion vers une fonte cornéenne ou une perforation dans les kératites neurotrophiques (de stade 2 ou 3) était constatée avant la fin de la 1^{ère} période de traitement randomisée comparative, l'insu était levé. Suite à cette levée d'insu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les patients traités par cénégermine étaient sortis d'étude et traités de la manière jugée appropriée par l'investigateur, - les patients recevant le placebo étaient éligibles pour recevoir, selon la décision de l'Investigateur, le traitement par cénégermine à la dose qui leur avait été assignée secondairement lors de la randomisation initiale.
Critère de jugement principal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pourcentage de patients ayant une cicatrisation complète de la LEP ou de l'ulcère cornéen, après 4 semaines de traitement, selon une lecture centralisée des images de coloration à la fluorescéine. <p>Par définition, la cicatrisation était considérée comme complète lorsque le plus grand diamètre de la coloration cornéenne par la fluorescéine, dans la zone de la LEP ou de l'ulcère cornéen, était inférieur à 0,5 mm.</p>
Parmi les critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pourcentage de patients ayant une cicatrisation complète de la LEP ou de l'ulcère cornéen après 4 semaines de traitement selon la définition de la FDA (aucune coloration par la fluorescéine). ▪ Pourcentage de patients ayant une cicatrisation complète de la LEP ou de l'ulcère cornéen après 8 semaines de traitement selon la définition de l'EMA et de la FDA. ▪ Pourcentage de patients dont la LEP ou l'ulcère cornéen était cicatrisé à la semaine 16 et est resté cicatrisé durant la période de suivi.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>En se basant sur les résultats du seul essai randomisé publié¹¹ et des études non randomisées publiées^{12,13} chez des patients traités par NGF murin, une estimation conservatrice des pourcentages de cicatrisation complète a été établie après 4 semaines de semaine de traitement à 60 % pour les patients du groupe traité par cénégermine et à 30 % pour les patients dans le groupe placebo.</p> <p>En utilisant un test de χ^2 et une correction du niveau de probabilité α pour la multiplicité des tests selon Pocock (soit un seuil de significativité fixé à 0,0294 pour les 2 analyses du critère principal : cénégermine 10 µg/ml versus placebo et cénégermine 20 µg/ml versus placebo), un total de 141 patients évaluable était nécessaire afin d'avoir une puissance de 80 % pour détecter la différence estimée. En anticipant un taux de sorties d'essai de 10 à 20 %, un minimum de 156 patients devait être randomisé.</p>
Analyse statistique	<p>Analyse sur la population en Intention de traiter (ITT) : patients randomisés indépendamment du moment de leur retrait d'étude.</p> <p>Analyse du critère de jugement principal : deux comparaisons du pourcentage de patients ayant une cicatrisation complète à 4 semaines étaient prévues :</p> <ul style="list-style-type: none"> - groupe traité par cénégermine à 10 µg/ml par rapport au groupe placebo, - groupe traité par cénégermine à 20 µg/ml par rapport au groupe placebo. <p>En outre une comparaison exploratoire était prévue entre les 2 doses du produit. Chaque comparaison a été conduite en utilisant un test de χ^2.</p> <p>En cas de donnée manquante à la semaine 4, la dernière mesure après inclusion était utilisée (analyse <i>LOCF</i> : <i>last observation carried forward</i>). Cependant, si aucune mesure après l'inclusion n'était disponible, aucune imputation n'était réalisée, la donnée était considérée comme manquante et le patient n'était pas inclus dans l'analyse pour cette donnée.</p>

¹¹ Gordon JF, Johnson P, Musch DC. Topical fibronectin ophthalmic solution in the treatment of persistent defects of the corneal epithelium. Chiron Vision Fibronectin Study Group. American Journal of Ophthalmology 1995;119:281-7.

¹² Lambiase A, Rama P, Bonini S, Caprioglio G, Aloe L. Topical treatment with nerve growth factor for neurotrophic corneal ulcers. New Engl J Med 1998;338:1174-80

¹³ Bonini S, Lambiase A, Rama P, Caprioglio G, Aloe L. Topical treatment with nerve growth factor for neurotrophic keratitis. Ophthalmology 2000;107:1347-51.

Le niveau de significativité du test de χ^2 a été ajusté pour la multiplicité des tests et le niveau de significativité bilatéral était de 0,0294 pour chaque comparaison.

Résultats :

Seuls les résultats relatifs à la dose de cénégermine retenue par l'AMM (20 µg/ml) seront présentés ci-après.

► Effectifs et caractéristiques des patients inclus

Parmi les 156 patients randomisés, (52 patients par groupe), 24 patients ont arrêté prématurément l'étude dont 7 (13,5 %) dans le groupe cénégermine 10 µg/ml, 13 (25,0 %) dans le groupe cénégermine 20 µg/ml et 4 (7,7 %) dans le groupe placebo.

Dans les groupes cénégermine, les raisons d'arrêt de l'étude avant les 8 premières semaines de traitement les plus fréquentes ont été la survenue d'un événement indésirable (3 et 9 patients respectivement), principalement une progression de la kératite neurotrophique.

Pendant la période de suivi, un total de 27 patients (17,3 %) a arrêté prématurément l'étude. Dans les groupes cénégermine, les raisons d'arrêt les plus fréquentes ont été la survenue d'un événement indésirable (6 patients avec la dose 10 µg/ml et aucun patient avec la dose 20 µg/ml), des patients perdus de vue (4 avec la dose 10 µg/ml et 2 avec la dose 20 µg/ml), une raison autre (2 patients avec la dose 10 µg/ml et 4 patients avec la dose 20 µg/ml). Dans le groupe placebo, il y a eu un arrêt d'étude pour 1 patient, 2 patients perdus de vue et 6 arrêts pour autre raison.

Les caractéristiques des patients étaient homogènes entre les groupes, excepté pour la meilleure acuité visuelle corrigée qui apparaît plus faible dans le groupe cénégermine 20 µg/ml.

Les patients étaient âgés en moyenne de 60,6 ans (min : 18 ans – max : 95 ans), il s'agissait majoritairement de femmes (60,9 %).

La durée moyenne depuis le diagnostic de la kératite neurotrophique de stade 2 ou 3 était de 17 ± 43 mois (médiane : 3,8 mois).

La kératite neurotrophique était de stade 2 pour 48,7 % des patients et de stade 3 pour 51,3 % des patients.

Le score de meilleure acuité visuelle corrigée 30,7 lettres dans le groupe cénégermine 10 µg/ml, de 24,2 lettres dans le groupe 20 µg/ml et de 32,4 lettres dans le groupe placebo.

Les traitements précédant l'inclusion figurent dans le tableau 1.

En prenant en compte tous les médicaments administrés et interventions ayant eu lieu depuis le début de la maladie (date de diagnostic), les médicaments les plus utilisés avant l'inclusion ont été les antibiotiques topiques (95 patients, 60,9 %), les larmes artificielles/gels/pommades (79 patients, 50,6 %) et larmes artificielles /gels/pommades sans conservateur (71 patients, 45,5 %).

Tableau 1 : Médicaments administrés et interventions réalisées pour la kératite neurotrophique avant l'inclusion

	Cénégermine 10µg/ml (n=52)	Cénégermine 20 µg/ml (n=52)	Véhicule (n=52)	Total N=156
Larmes artificielles /Gels/pommades	24 (46,2%)	29 (55,8%)	26 (50,0%)	79 (50,6%)
Larmes artificielles /Gels/pommades sans conservateur	27 (51,9%)	20 (38,5%)	24 (46,2%)	71 (45,5%)
Antibiotiques topiques	30 (57,7%)	32 (61,5%)	33 (63,5%)	95 (60,9%)
Arrêt de tous les médicaments topiques	0	2 (3,8%)	0	2 (1,3%)
Lentilles de contact thérapeutiques	13 (25,0%)	23 (44,2%)	11 (21,2%)	47 (30,1%)
Agents anticholinergiques	7 (13,5%)	2 (3,8%)	4 (7,7%)	13 (8,3%)
Sérum autologue en collyre	4 (7,7%)	5 (9,6%)	5 (9,6%)	14 (9,0%)
Injections de toxine botulinique	2 (3,8%)	1 (1,9%)	2 (3,8%)	5 (3,2%)
Colle cyanoacrylate	2 (3,8%)	0	0	2 (1,3%)
Inhibiteurs de collagénase	1 (1,9%)	0	2 (3,8%)	3 (1,9%)
Tarsorrhaphie	2 (3,8%)	2 (3,8%)	1 (1,9%)	5 (3,2%)
Recouvrement conjonctival	0	1 (1,9%)	0	1 (0,6%)
Greffe de membrane amniotique	4 (7,7%)	5 (9,6%)	3 (5,8%)	12 (7,7%)
Autres	18 (34,6%)	20 (38,5%)	28 (53,8%)	66 (42,3%)

► Résultats sur la cicatrisation complète après 4 semaines de traitement selon la définition de l'EMA (critère de jugement principal) et de la FDA (analyse *post-hoc*)

Le pourcentage de patients ayant eu une cicatrisation complète (critère de l'EMA) après 4 semaines de traitement a été plus important dans le groupe cénégermine 20 µg/ml (58,0 %, 29/50) que dans le groupe placebo (19,6 %, 10/51), soit une différence de 38,4 %, IC_{97,06%} = [18,96 ; 57,83], p < 0,001.

L'analyse *post-hoc* du critère de jugement selon la définition de la FDA a mis en évidence un résultat similaire : 58,0 % (29/50) dans le groupe cénégermine versus 13,7 % (7/51) dans le groupe placebo, soit une différence de 44,3 %, IC_{97,06%} = [25,80 ; 62,75], p < 0,001.

► Résultats sur la cicatrisation complète après 8 semaines de traitement

Le pourcentage de patients ayant une cicatrisation complète (critère de l'EMA) après 8 semaines de traitement a été plus important dans le groupe cénégermine 20 µg/ml (74,0 %, 37/50) que dans le groupe placebo (43,1 %, 22/51), soit une différence de 30,9 %, IC_{97,06%} = [10,60 ; 51,13], p < 0,001.

L'analyse *post-hoc* du critère de jugement selon la définition de la FDA a mis en évidence un résultat similaire : 72,0 % (36/50) dans le groupe cénégermine versus 33,3 % (17/51) dans le groupe placebo, soit une différence de 38,7 %, IC_{97,06%} = [18,72 ; 58,62], p < 0,001.

► Nombre de patients dont la LEP ou l'ulcère cornéen était cicatrisé à la semaine 8 et est resté cicatrisé durant la période de suivi.

Dans le groupe cénégermine 20 µg/ml, parmi les patients ayant eu une cicatrisation complète à la semaine 8 (n = 37), 24 sur les 29 patients pour lesquels la donnée était disponible, étaient toujours cicatrisés à la semaine 48.

Dans le groupe placebo, parmi les patients ayant eu une cicatrisation complète à la semaine 8 (n = 22), 19 sur les 20 patients pour lesquels la donnée était disponible, étaient toujours cicatrisés à la semaine 48.

► **Nombre de patients dont la LEP ou l'ulcère cornéen était cicatrisé à la semaine 16 et est resté cicatrisé durant la période de suivi.**

Dans le groupe cénégermine 20 µg/ml, parmi les patients ayant eu une cicatrisation complète à la semaine 16 (n = 8 sur les 13 qui avaient reçu le placebo pendant 8 semaines puis la cénégermine de la semaine 8 à la semaine 16), 4 sur les 6 patients pour lesquels la donnée était disponible, étaient toujours cicatrisés à la semaine 48.

8.1.4 Etude NGF 0214

NGF 0214	
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité de la cénégermine 20 µg/ml par rapport au placebo en termes de cicatrisation complète de la kératite neurotrophique de stade 2 (lésion épithéliale persistante LEP) ou de stade 3 (ulcère cornéen) après 8 semaines de traitement.
Méthode	Etude de supériorité comparative versus placebo, randomisée en double aveugle, réalisée aux Etats-Unis.
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ âge ≥ 18 ans, ▪ avoir une <u>kératite neurotrophique (KN) de stade 2</u> (Lésion épithéliale persistante (LEP) <u>ou de stade 3</u> (ulcère cornéen) <u>touchant un œil ou les deux</u>, ▪ LEP ou ulcération cornéenne d'une durée d'au moins 2 semaines <u>réfractaire à au moins une thérapie conventionnelle non chirurgicale</u> de la KN (pe : larmes artificielles sans conservateurs ou gels ou pommades ; arrêt des collyres ou de tout médicament topique contenant des conservateurs et des traitements pouvant diminuer la sensibilité cornéenne ; lentilles de contact thérapeutiques, ▪ preuve d'une <u>diminution de la sensibilité cornéenne</u> (≤ 4 cm avec l'esthésiomètre de Cochet-Bonnet¹⁴) dans la zone de la lésion épithéliale ou de l'ulcère cornéen et dans au moins un quadrant cornéen à l'extérieur de cette zone, ▪ Score MAVC ≤ 75 lettres ETDRS, (≥ + 0.2 LogMAR, ≤ 20/3Snellen or ≤ 0.625 decimal fraction) pour l'œil/les yeux touché(s), ▪ pas de preuve objective d'amélioration de la LEP ou de l'ulcère cornéen dans les 2 semaines précédant l'inclusion dans l'étude.

¹⁴ L'esthésiomètre de Cochet-Bonnet permet une mesure quantitative de la sensibilité grâce à l'application d'un fil de nylon de 0 à 6 cm de long, sur la surface cornéenne. Plus la sensibilité est retrouvée avec un fil de nylon long, meilleure elle est, car la force appliquée est alors plus faible. A l'inverse, plus le fil de nylon est raccourci, plus la force appliquée sur la surface cornéenne est importante et donc plus le niveau de sensibilité requis pour pouvoir la distinguer est faible.

<p>Principaux critères de non inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ toute infection oculaire active (bactérienne, virale, fongique ou protozoaire) ou une inflammation oculaire active sans rapport avec la KN dans l'oeil/les yeux affecté(s) ▪ toute autre maladie oculaire requérant un traitement oculaire topique dans l'œil affecté pendant la période de traitement de l'étude. Aucun traitement local, en dehors des traitements de l'étude fournis par le Sponsor ou autorisé par le protocole de l'étude, ne pouvait être administré dans l'œil affecté pendant les périodes de traitement de l'étude. ▪ perte de vision importante dans l'œil affecté sans possibilité d'amélioration visuelle avec le traitement de l'étude selon le jugement de l'investigateur, ▪ test de Schirmer sans anesthésie \leq 3mm/5 minutes ▪ blépharite sévère et/ou maladie sévère de la glande de Meibomius ▪ antécédents de toute chirurgie oculaire (y compris les chirurgies au laser ou réfractives) dans les 3 mois avant l'inclusion pour l'œil affecté (A l'exception des cas où la chirurgie oculaire était considérée comme responsable de la KN de grade 2 ou 3). Une chirurgie oculaire n'était pas autorisée pendant la période de traitement de l'étude et des chirurgies oculaires planifiées ne devaient pas être réalisées pendant la période de suivi, ▪ antécédents de traitement la KN (pe tarsorrhaphie, recouvrement conjonctival etc.) à l'exception d'une greffe de membrane amniotique. Les patients traités par une greffe de membrane amniotique ne pouvaient être inclus que 2 semaines après la disparition de la membrane de la zone de la LEP ou de l'ulcère cornéen ou au moins 6 semaines après la date de la greffe ▪ les patients traités précédemment par des injections de Botox (toxine botulinique) pour induire une blépharoptose étaient éligibles si la dernière injection datait de plus de 90 jours avant l'inclusion dans l'étude. ▪ preuve d'un ulcère cornéen incluant le tiers postérieur du stroma cornéen d'une fonte cornéenne ou d'une perforation de l'œil atteint.
<p>Groupes de traitement</p>	<p>Randomisation dans l'un des 2 groupes suivants (1 :1) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cénégermine collyre* 20 µg/ml 6 fois/jour ▪ Placebo** 6 fois/jour <p>* Formulation avec L-méthionine comme antioxydant (OXERVATE) du fait de la sensibilité de la cénégermine à l'oxydation et la dégradation. Deux études précliniques ont montré la bonne tolérance de cette nouvelle formulation et pas de différence en termes de pharmacocinétique et d'immunogénicité. ** Le placebo a une composition identique à l'excipient d'OXERVATE.</p>

<p>Déroulement de l'étude</p>	<p>L'étude comportait 2 périodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ une période de 8 semaines de traitement randomisée, comparative, en double aveugle ▪ une période non comparative de 24 semaines (environ 6 mois) ou de 32 semaines (8 mois) incluant la période de 8 semaines de traitement par cénégermine pour les patients non cicatrisés à l'issue des 8 semaines de traitement par le véhicule). <p><u>Les patients ayant une cicatrisation complète</u> à l'issue des 8 semaines de traitement étaient suivis pendant 24 semaines. Durant ce suivi de 24 semaines, ils pouvaient recevoir des larmes artificielles en cas de besoin. Ils pouvaient également recevoir une deuxième cure de traitement si une récurrence survenait pendant cette période.</p> <p><u>Les patients qui n'étaient pas cicatrisés</u> à l'issue des 8 semaines de traitement contrôlé :</p> <ul style="list-style-type: none"> - s'ils appartenaient au <u>groupe cénégermine</u>, n'étaient pas éligibles à un nouveau traitement par cénégermine et étaient traités par un traitement non expérimental choisi par l'investigateur ; ils continuaient d'être suivis pendant 24 semaines à l'issue des 8 semaines de traitement contrôlé ; - s'ils appartenaient au <u>groupe placebo</u> étaient traités pendant 8 semaines par cénégermine (ce qui constituait la période de traitement non comparative) puis continuaient d'être suivis pendant 24 semaines à l'issue de ce traitement (soit une durée totale de 32 semaines de suivi) durant laquelle, en cas de récurrence, ils pouvaient être traités à nouveau par cénégermine une fois). <p>Lorsqu'une détérioration (augmentation de la lésion ≥ 1 mm, diminution du score MAVC > 5 lettres ETDRS, progression de la lésion vers une fonte cornéenne ou une perforation dans les kératites neurotrophiques (de stade 2 ou 3) était constatée avant la fin de la 1^{ère} période de traitement randomisée comparative, l'insu était levé. Suite à cette levée d'insu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les patients traités par cénégermine étaient sortis d'étude et traités de la manière jugée appropriée par l'investigateur, - les patients recevant le placebo étaient éligibles pour recevoir, selon la décision de l'investigateur, le traitement par cénégermine..
<p>Traitements associés</p>	<p>Pendant la 2^{ème} période de l'étude, les patients traités par cénégermine pouvaient utiliser des larmes artificielles en cas de besoin.</p>
<p>Critère de jugement principal</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Critère de l'EMA : Pourcentage de patients ayant une cicatrisation complète de la lésion épithéliale persistante ou de l'ulcère cornéen, après 8 semaines de traitement. La cicatrisation était considérée comme complète lorsque le plus grand diamètre de la coloration cornéenne par la fluorescéine, dans la zone de la LEP ou de l'ulcère cornéen, était inférieur à 0,5 mm. (définition de l'EMA) ▪ Critère de la FDA : Pourcentage de patients ayant une cicatrisation complète de la lésion persistante ou de l'ulcère cornéen après 8 semaines de traitement. La cicatrisation complète était définie comme aucune coloration par la fluorescéine dans la zone de la LEP ou de l'ulcère cornéen et des lésions non persistantes dans les zones environnantes.
<p>Parmi les critères de jugement secondaires</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ la variation moyenne du score de meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) entre l'inclusion et la semaine 8, ▪ le pourcentage de patients atteignant un gain ≥ 15 au MAVC aux semaines 4, 6 et 8 ; ▪ le pourcentage de patients ayant une amélioration de leur sensibilité cornéenne mesurée par l'esthésiomètre de Cochet Bonnet aux semaines 4, 6 et 8, ▪ le pourcentage de patients ayant une détérioration (augmentation de la lésion ≥ 1 mm, diminution de la MAVC > 5 lettres ETDRS, progression de la lésion vers une fonte cornéenne ou une perforation dans les KN de grade 2 ou 3 entre l'inclusion et la semaine 8.
<p>Calcul du nombre de sujets nécessaires</p>	<p>En se basant sur les résultats préliminaires (avant levée d'insu) de l'étude NGF 0212, la taille de l'échantillon a été calculée pour un test de supériorité de cénégermine par rapport au placebo.</p> <p>L'estimation suivante a été établie : 70 % de patients ayant une cicatrisation</p>

	<p>complète à la semaine 8 dans le groupe traité par cénégermine et 30 % de patients ayant une réponse complète dans le groupe traité par le placebo à 8 semaines.</p> <p>En utilisant un test de χ^2, afin d'avoir une puissance de 80 % pour détecter la différence de proportion estimée (0,40) entre le groupe traité par cénégermine à 20 $\mu\text{g/ml}$ et le groupe traité par le placebo, un total de 38 patients évaluable était nécessaire. Au moins 48 patients devaient être randomisés afin d'avoir 38 patients évaluable.</p>
Analyse statistique	<p>Analyse sur la population en Intention de traiter (ITT) : tous les patients randomisés indépendamment du moment de leur retrait d'étude.</p> <p>La comparaison entre les pourcentages de cicatrisation complète dans le groupe traité par cénégermine 20 $\mu\text{g/ml}$ et par le placebo a été réalisée par un test de χ^2. Le niveau de significativité du test de χ^2 bilatéral était de 0,10.</p> <p>En cas de donnée manquante à la semaine 8, la dernière mesure après l'inclusion était utilisée (analyse LOCF). Si aucune valeur postérieure à l'inclusion n'était disponible, le patient n'était pas inclus dans l'analyse.</p>

Résultats :

► Effectifs et caractéristiques des patients inclus

Parmi les 48 patients randomisés (24 patients par groupe), 15 patients ont arrêté prématurément l'étude dont 6 (25,0 %) dans le groupe cénégermine 20 $\mu\text{g/ml}$, et 9 (37,5 %) dans le groupe placebo.

Les raisons d'arrêt de l'étude au cours des 8 premières semaines de traitement les plus fréquentes ont été la survenue d'un événement indésirable (4 dans le groupe cénégermine et 3 dans le groupe placebo), principalement une progression de la kératite neurotrophique. Six patients du groupe placebo ont arrêté prématurément la période randomisée pour intégrer directement la période de suivi en commençant par un traitement par cénégermine de 8 semaines

Sept patients (n=7) du groupe placebo n'ont pas eu de cicatrisation complète à la semaine 8 et ont poursuivi directement dans la période de traitement non comparative avec la cénégermine pendant 8 semaines. Un patient n'ayant pas obtenu une cicatrisation complète à la semaine 8 n'a pas poursuivi avec la période de traitement non contrôlé sur décision de l'investigateur.

Par conséquent, 13 patients issus du groupe de traitement par le véhicule, ont reçu au moins une administration de cénégermine dans la période de traitement non comparative.

Les caractéristiques des patients étaient homogènes entre les groupes, excepté pour la meilleure acuité visuelle corrigée qui apparaît plus faible dans le groupe cénégermine 20 $\mu\text{g/ml}$.

Les patients étaient âgés en moyenne de 65,2 ans (min : 33 ans - max : 94 ans), il s'agissait majoritairement de femmes (60,4 %).

La durée moyenne depuis le diagnostic de la kératite neurotrophique de stade 2 ou 3 était de 32 ± 92 mois (médiane : 6,5 mois).

La kératite neurotrophique était de stade 2 pour 68,8 % des patients et de stade 3 pour 31,3 % des patients.

Le score de meilleure acuité visuelle corrigée était de 8,3 lettres dans le groupe cénégermine 20 $\mu\text{g/ml}$ et de 17,6 lettres dans le groupe placebo.

Les médicaments administrés pour le traitement de la kératite neurotrophique avant l'inclusion les plus utilisés ont été les larmes artificielles (39,1 % des patients dans le groupe cénégermine 20 $\mu\text{g/ml}$ et 33,3 % dans le groupe placebo), le ganciclovir (26,1 %, uniquement dans le groupe cénégermine), la moxifloxacine (17,4 % et 25,0 %), et l'acétate de prednisolone (39,1 % et 16,7 %) respectivement dans les groupes cénégermine et placebo.

► Résultats sur la cicatrisation complète après 8 semaines de traitement selon la définition de l'EMA (critère de jugement principal) et selon celle de la FDA

Critère de l'EMA :

Le pourcentage de patients ayant eu une cicatrisation complète après 8 semaines de traitement a été plus important dans le groupe cénégérmine 20 µg/ml (69,6 %, 16/23) que dans le groupe placebo (29,2 %, 7/24), soit une différence de 40,4 %, $IC_{95\%} = [14,2 ; 66,6]$, $p = 0,006$ (population ITT, analyse LOCF).

Critère de la FDA :

Le pourcentage de patients ayant eu une cicatrisation complète après 8 semaines de traitement a été plus important dans le groupe cénégérmine 20 µg/ml (65,2 %) que dans le groupe placebo (16,7 %), soit une différence de 48,6 %, $IC_{95\%} = [24,0 ; 73,1]$, $p < 0,001$ (population ITT, analyse LOCF).

► Résultats sur les critères de jugement secondaires

En l'absence de procédure d'analyse hiérarchisée des critères de jugement secondaires afin de contrôler l'inflation du risque α due à la multiplicité des tests, ces résultats doivent être considérés à titre exploratoire.

▪ Score de MAVC

Aucune différence significative n'a été observée entre la cénégérmine 20 µg/ml et le placebo en termes de variation moyenne de la MAVC et de pourcentage de patients ayant eu un gain ≥ 15 lettres à la semaine 8. Il est à noter que la portée de ces résultats est limitée du fait d'une différence de MAVC à l'inclusion entre les deux groupes (8,3 dans le groupe cénégérmine versus 17,6 dans le groupe placebo).

▪ Amélioration de la sensibilité cornéenne mesurée avec l'anesthésiomètre Cochet-Bonnet

Aucune différence significative n'a été observée entre la cénégérmine 20 µg/ml et le placebo en termes de variation du score de sensibilité cornéenne entre l'inclusion et la semaine 8.

▪ Pourcentage de patients ayant une détérioration

La détérioration était définie par augmentation de la lésion ≥ 1 mm, diminution de la MAVC > 5 lettres ETDRS, une progression de la lésion vers une fonte cornéenne ou une perforation dans les KN de grade 2 ou 3 entre l'inclusion et la semaine 8.

Aucune différence significative n'a été observée entre la cénégérmine et le placebo sur le pourcentage de patients ayant une détérioration de leur kératite neurotrophique.

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues des études cliniques

► Etude NGF 0212

Dans l'étude NGF 0212, le nombre moyen de jours sous traitement était de 59 jours (1 ; 132) :

- 49,6 jours (1 ; 112) dans le groupe cénégérmine 20 µg/ml,
- 71 jours (1 ; 132 jours) dans le groupe placebo.

Au cours de la période comparative de 8 semaines :

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) a été de 51,9 % dans le groupe cénégérmine 20 µg/ml et de 38,5 % dans le groupe placebo.

Le nombre d'EI liés au traitement a été de 15 dans le groupe cénégérmine et de 20 dans le groupe placebo.

Les événements oculaires, en premier lieu la douleur oculaire, étaient les EI les plus fréquemment rapportés. La douleur oculaire était d'intensité :

- légère chez 2 patients traités par la cénégermine 20 µg/ml et 3 patients du groupe placebo,
- modérée chez 3 patients traités par la cénégermine 20 µg/ml et 1 patient du groupe placebo,
- sévère chez aucun patient traité par la cénégermine 20 µg/ml et 1 patient du groupe placebo

Les EI liés au traitement, rapportés le plus fréquemment étaient des affections oculaires (douleur oculaire, blépharite, néovascularisation cornéenne) : 7 patients (13,5 %) dans le groupe cénégermine 20 µg/ml et 9 patients (17,3 %) dans le groupe placebo.

La progression de la kératite neurotrophique était l'EI conduisant à l'arrêt du traitement rapporté le plus fréquemment pendant la période de traitement contrôlé, 2 patients (3,8 %) dans le groupe cénégermine 20 µg/ml et 3 patients (5,8 %) dans le groupe placebo.

Au cours de la période non comparative :

Le pourcentage de patients du groupe cénégermine 20 µg/ml ayant eu au moins un EI a été de 53,8 %.

La blépharite était l'EI rapporté le plus fréquemment pendant la période de traitement non comparative, chez 3 patients (3/13 soit 23,1%) du groupe cénégermine 20 µg/ml.

Les EI liés au traitement, rapportés étaient des affections oculaires observés chez 2 patients du groupe cénégermine 20 µg/ml (15,4 %).

► Etude NGF 0214

Dans l'étude NGF 0214, le nombre moyen (médian ; minimum-maximum) de jours sous traitement était de :

- 44,3 jours (54,0 ; 0-57) dans le groupe cénégermine 20 µg/ml,
- 42,8 jours (55,0 ; 5-59) dans le groupe placebo

Treize (13) patients initialement sous placebo ont été traités par cénégermine durant la période non comparative.

Au cours de la période comparative de 8 semaines :

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) a été de 91,3 % dans le groupe cénégermine 20 µg/ml et de 75 % dans le groupe placebo.

Le nombre d'EI relié au traitement a été de 26 dans le groupe cénégermine et de 15 dans le groupe placebo.

Les événements oculaires, en premier lieu la douleur oculaire, étaient les EI les plus fréquemment rapportés. La douleur oculaire était d'intensité :

- légère chez 3 patients traités par la cénégermine 20 µg/ml et 1 patient du groupe placebo,
- modérée chez 2 patients traités par la cénégermine 20 µg/ml et aucun patient du groupe placebo,
- sévère chez 2 patients traités par la cénégermine 20 µg/ml et 1 patient du groupe placebo

Les EI liés au traitement, rapportés le plus fréquemment étaient des affections oculaires (douleur oculaire, blépharite, néovascularisation cornéenne) : 9 patients (39,1 %) dans le groupe cénégermine 20 µg/ml et 8 patients (33,3 %) dans le groupe placebo.

La progression de la kératite neurotrophique était l'EI conduisant à l'arrêt du traitement le plus fréquemment rapporté pendant la période de traitement comparative, chez 2 patients (8,7 %) dans le groupe cénégermine 20 µg/ml et 3 patients (12,5 %) dans le groupe placebo.

Au cours de la période non comparative :

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI a été de 53,8 %.

Les EI rapportés les plus fréquemment étaient : douleur oculaire chez 2 patients (2/13 soit 15,4 %) et baisse de l'acuité visuelle chez 2 patients (2/13 soit 15,4 %).

Les EI liés au traitement, rapportés étaient des affections oculaires observés chez 3 patients du groupe cénégermine 20 µg/ml (23,1 %).

Un patient du groupe cénégermine 20 µg/ml est sorti d'étude en raison d'un EI non lié au traitement (affection oculaire) pendant la période de traitement non contrôlée.

8.2.2 Plan de gestion des risques

La cénégermine a fait l'objet d'un plan de gestion des risques européen (PGR).

Les risques identifiés importants sont : aucun

Les risques potentiels importants sont :

- affections cornéennes graves

Les informations manquantes sont :

- utilisation chez les patients ayant un cancer oculaire actif
- utilisation chez les patients ayant une infection oculaire active
- utilisation chez les patients ayant une fonte cornéenne ou une perforation imminente nécessitant une chirurgie immédiate
- utilisation concomitante avec des produits ophtalmiques topiques qui altèrent le processus de cicatrisation dont les corticostéroïdes et les gouttes oculaires contenant des conservateurs tels que le chlorure de benzalkonium, polyquaternium-1, bromure de benzododecinium, cetrimide d'autres dérivés des ammonium quaternaires
- utilisation hors AMM
- utilisation avec des lentilles de contact
- données de tolérance à long terme.

8.2.3 Données issues du RCP

« Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients souffrant de kératite neurotrophique et traités par OXERVATE au cours des études cliniques sont notamment une douleur oculaire (11,1 %), une inflammation oculaire (8,3 %) pouvant inclure une inflammation de la chambre antérieure et un hyphéma, une augmentation de la sécrétion lacrymale (5,6 %) associés à des symptômes tels qu'un écoulement oculaire, une douleur palpébrale (5,6 %) et une sensation de corps étranger dans l'œil (5,6 %).

La douleur oculaire était l'effet indésirable le plus fréquemment décrit, suivi de l'irritation oculaire et d'une sensation anormale dans l'œil, en tenant compte de l'ensemble de la population traitée par ce médicament (à savoir la population recrutée dans les essais cliniques y compris pour des indications autres que la kératite neurotrophique). »

08.3 Résumé & discussion

8.3.1 Résumé

L'évaluation de l'efficacité de la cénégermine, médicament orphelin, dans la kératite neurotrophique modérée ou sévère, repose sur une étude de phase I/II (NGF 0212) et une étude de phase II (NGF 0214) randomisées en double aveugle versus placebo réalisées chez 204 patients adultes en termes de pourcentage de patients ayant une cicatrisation complète.

La formulation de la cénégermine a été différente dans ces deux études : présence de L-méthionine dans l'étude NGF 0214 (formulation de l'AMM) et absence de l'excipient dans l'étude NGF 0212.

Le critère de jugement principal a été le pourcentage de patients ayant une cicatrisation complète après 4 semaines (étude NGF 0212) ou 8 semaines (étude NGF 0214) de traitement, celle-ci étant évaluée par un examen à la lampe à fente avec coloration à la fluorescéine. La cicatrisation était considérée comme complète lorsque le plus grand diamètre de la coloration cornéenne par la fluorescéine, dans la zone de la LEP ou de l'ulcère cornéen, était inférieur à 0,5 mm.

Ces deux études ont inclus des patients ayant une kératite neurotrophique de stade 2 (lésion épithéliale persistante LEP) et 3 (ulcère cornéen) : 48,7 % et 51,3 % respectivement dans l'étude NGF 0212 ; 68,8 % et 31,3 % respectivement dans l'étude NGF 0214

Dans les deux études, le pourcentage de patients ayant eu une cicatrisation complète a été supérieur dans le groupe cénégermine 20 µg/ml par rapport au placebo (population ITT) :

- Etude NGF 0212 : 58,0 % (29/50) versus 19,6 % (10/51) respectivement après 4 semaines de traitement, soit une différence de 38,4 % ($p < 0,001$) et 74,0 % (37/50) versus 43,1 % (22/51) après 8 semaines de traitement, soit une différence de 30,9 % ($p < 0,001$).
- Etude NGF 0214 : 69,6 % (16/23) versus 29,2 % (7/24) après 8 semaines de traitement, soit une différence de 40,4 % ($p = 0,006$).

En termes de tolérance, aucun risque important n'a été identifié. Les effets indésirables les plus fréquents observés avec la cénégermine sont une douleur oculaire (11,1 %), une inflammation oculaire (8,3%) pouvant inclure une inflammation de la chambre antérieure et un hyphéma, une augmentation de la sécrétion lacrymale (5,6 %) associés à des symptômes tels qu'un écoulement oculaire, une douleur palpébrale (5,6 %) et une sensation de corps étranger dans l'œil (5,6 %).

8.3.2 Discussion

La cénégermine a démontré une efficacité modérée en termes d'obtention de la cicatrisation complète des lésions épithéliales permanentes ou de l'ulcère cornéen par rapport au placebo chez des patients ayant une kératite neurotrophique de stade 2 ou 3. Ces patients, en échec des premières mesures d'éviction des collyres avec conservateurs et des lubrifiants n'étaient pas candidats aux traitements de derniers recours, chirurgicaux pour la plupart, invasifs, inesthétiques, provoquant des baisses d'acuité visuelle. Par conséquent, les populations incluses dans ces études représentent une population cible appropriée pour le traitement par cénégermine permettant la reconstruction de la cornée.

Le critère de jugement principal, bien que n'étant pas un critère d'évaluation clinique, était pertinent dans la mesure où la cicatrisation est l'objectif majeur dans la prise en charge de la kératite neurotrophique afin de préserver l'intégrité de l'œil.

La définition de la cicatrisation complète retenue pour l'analyse principale est celle recommandée par l'EMA. Contrairement à la définition recommandée par la FDA, la définition de l'EMA donne un seuil concernant le diamètre de la lésion en-dessous duquel on considère que la guérison est complète. Ce seuil est justifié par le bruit de fond de la coloration à la fluorescéine sur les photos

prises lors de l'examen à la lampe à fente. Quelle que soit la définition utilisée, les résultats ont été concordants entre les deux méthodes d'évaluation du critère de jugement principal.

La composition du placebo étant celle d'un lubrifiant oculaire, il représentait le traitement habituel de la kératite neurotrophique et pouvait avoir en lui-même une activité sur la cicatrisation. Ainsi, les patients du groupe placebo n'étaient pas laissés sans traitement pour cette maladie qui met en jeu le pronostic de l'œil. Les sérums autologues et la thérapie matricielle (CACICOL), bien qu'utilisés pour permettre la reconstruction de la cornée, ne sont pas des traitements validés et ne peuvent être considérés comme des traitements de référence.

Ces études ne comportent pas de données de qualité de vie, cependant, cette évaluation a une pertinence limitée dans la mesure où la croissance des nerfs de la cornée peut être douloureuse et impacter la qualité de vie pendant la période de traitement. Des données après traitement devraient être disponibles.

On ne dispose pas de données comparatives au-delà de 8 semaines, ce qui limite actuellement le traitement à 8 semaines, or un nombre non négligeable de patients n'a pas obtenu la cicatrisation après 8 semaines de traitement.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et de la transposabilité des résultats, il est attendu un impact modéré sur la morbi-mortalité. L'impact sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, la cénégermine apporte une réponse partielle au besoin de santé médical mal couvert identifié.

08.4 Programme d'études

Etude NGF0116 (NCT03035864) :

- évaluation de l'efficacité et de la tolérance du rhNGF chez des patients ayant subi une intervention chirurgicale pour traiter la cataracte ou une chirurgie réfractive
- population adulte, 180 patients
- étude monocentrique en double insu versus placebo.

Etude NGF0216 (NCT03019627) :

- évaluation de l'efficacité et de la tolérance du rhNGF chez des patients souffrant de sécheresse oculaire
- population adulte, 150 patients
- étude monocentrique en double insu versus placebo.

Etude NGF0314 (NCT02855450) :

- évaluation de l'efficacité et de la tolérance du rhNGF chez des patients souffrant de glaucome
- population adulte, 180 patients
- étude monocentrique en double insu versus placebo (NGF à 180 µg/mL).

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Il n'existe pas de traitement spécifique de la kératite neurotrophique, ni de traitement à visée curative de la maladie.

Quel que le soit le stade auquel le diagnostic est réalisé, on commencera par l'éviction de tout collyre considéré comme toxique pour la surface oculaire et par l'administration d'agents lubrifiants sans conservateurs.

Le traitement non médical des kératites neurotrophiques de stade 2 ou 3 s'appuie sur différentes stratégies non standardisées : membranes amniotiques, recouvrement conjonctival, tarsorrhaphie, verres scléraux. Aucune de ces techniques ne cible l'origine de la maladie. Elles sont à utiliser en dernier recours car elles sont invasives, provoquent des baisses d'acuité visuelle, de

l'opacification, des cicatrices et ont des risques de complications infectieuses ou sont très inesthétiques.

En pratique, il est fait recours aussi aux serums autologues, toutefois, les données cliniques sont insuffisantes pour valider leur utilisation.

Un dispositif médical à base de polycarboxyméthylglucose sulfate, CACICOL, est commercialisé dans le traitement des défauts épithéliaux persistants et des ulcères neurotrophiques est disponible sur le marché. Toutefois, aucune donnée clinique ne permet de valider son utilisation dans les kératites neurotrophiques modérées à sévères.

Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

OXERVATE est un traitement de première intention chez les patients adultes atteints de kératite neurotrophique modérée (lésions épithéliales persistantes) ou sévère (ulcère cornéen) chez lesquels les mesures initiales conventionnelles (notamment éviction des produits toxiques et lubrification) ont été insuffisantes.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

► La kératite neurotrophique est une maladie dégénérative de la cornée causée par l'altération totale ou partielle de l'innervation trigémينية et responsable d'un retard de cicatrisation de l'épithélium cornéen. L'altération totale ou partielle de l'innervation trigémينية, se traduit par une diminution voire une disparition de la sensibilité cornéenne, une modification de la morphologie épithéliale, une raréfaction du film lacrymal et des retards de cicatrisation. Les lésions de l'épithélium cornéen peuvent évoluer vers un ulcère cornéen puis une perforation stromale et, par conséquent, altérer l'acuité visuelle de façon importante, dégrader la qualité de vie et engager le pronostic de l'œil.

► Cette spécialité est un traitement à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il n'existe pas d'alternative thérapeutique validée.

► OXERVATE est un traitement de première intention chez les patients adultes atteints de kératite neurotrophique modérée (lésions épithéliales persistantes) ou sévère (ulcère cornéen) chez lesquels les mesures initiales conventionnelles (notamment éviction des produits toxiques et lubrification) ont été insuffisantes.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- du risque d'évolution de la kératite neurotrophique de stade 2 ou 3 vers la perforation de la cornée mettant en jeu le pronostic de l'œil,
- de la faible prévalence (maladie rare),
- du besoin médical mal couvert en cas d'échec des traitements conventionnels,
- de l'impact modéré en termes de morbidité, évalué à court terme,
- de l'absence de démonstration d'un impact sur la qualité de vie après traitement,
- de l'absence d'impact attendu sur l'organisation des soins,

OXERVATE n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par OXERVATE 20 µg/ml, collyre en solution est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de la cénégermine par rapport au placebo (excipient lubrifiant) sur le pourcentage de patients ayant eu une cicatrisation complète après 4 ou 8 semaines
- de la quantité d'effet modérée en termes de morbidité par rapport au placebo,
- de l'absence de données comparatives après 8 semaines de traitement,
- de l'absence d'efficacité en termes d'amélioration de l'acuité visuelle et de qualité de vie,
- de l'absence d'alternatives thérapeutiques pour les stades 2 (lésions épithéliales persistantes) et 3 (ulcère cornéen) de la kératite neurotrophique,

OXERVATE 20 µg/ml, collyre en solution, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (**ASMR IV**) dans la prise en charge de la kératite neurotrophique.

010.3 Population cible

La population cible d'OXERVATE est définie par les patients atteints de kératite neurotrophique modéré (stade 2 : lésions épithéliales persistantes) ou sévère (stade 3 : ulcère cornéen).

La prévalence de la kératite neurotrophique est estimée à moins de 1,6 cas/10 000 individus (source Orphanet)¹, ce qui représente à l'échelon national (données INED 2017) un maximum de 10 377 personnes.

Les kératites neurotrophiques de stades 2 et 3 représenteraient, selon avis d'expert, un tiers des kératites neurotrophiques.

En conclusion, la population cible d'OXERVATE peut être estimée à environ 3 500 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

OXERVATE est présenté en boîte de 7 flacons multidoses de 1 ml. Le patient recevra une boîte de façon hebdomadaire.

Ce médicament doit être utilisé exclusivement avec des adaptateurs de flacon spécifiques et des dispositifs jetables (pipettes) qui seront fournis séparément de la boîte en carton hebdomadaire d'OXERVATE.

Sept adaptateurs de flacon (soit 1 par jour), 42 pipettes (soit 6 par jour) et 42 lingettes désinfectantes (soit 6 par jour), ce qui suffit pour administrer le produit pendant une semaine, seront fournis séparément, de même qu'une fiche hebdomadaire d'enregistrement. Un adaptateur, 3 pipettes et 3 lingettes supplémentaires seront également fournis en réserve.

Les flacons doivent être conservés au réfrigérateur jusqu'au jour de leur utilisation. Au cours de la journée, le flacon peut être remis au réfrigérateur après chaque utilisation ou être conservé à une température ne dépassant pas 25 °C (l'adaptateur du flacon étant toujours fixé).

► **Autres demandes**

La Commission recommande que la prescription d'OXERVATE soit réservée aux ophtalmologistes hospitaliers.